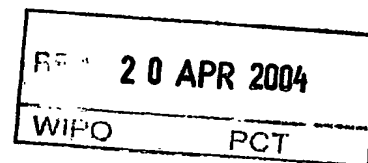


URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o
C e r t i f i c a t e



Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

11.4.2003 (11.apr.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300100

(54) Naziv (*Title*):

Priprava amorfne kalcijeve soli atorvastatina

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alinei tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 13.4.2004

BEST AVAILABLE COPY

Janez Milač
višji svetovalec II



PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57, 1526 Ljubljana

tel.: 580 25 46

faks: 568 21 23

šifra: AC

Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 11. 4. 2003

Številka prijave: P-200300100

Žig urada in podpis:



2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana

3. Zastopnik:

Registrska številka:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ljubo Antončič, Podmilščakova ulica 43, 1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Priprava amorfnih kalcijeve soli atorvastatina

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
☐ predhodna objava patenta po preteku ____ mesecev
☐ prijava je izločena iz prijave številka: ____

8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

- X opis izuma, ki ima ____ 12 ____ strani 2x
X patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) ____ 5 ____ strani; število zahtevkov: ____ 25 ____ 2x
X skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: ____ 3 ____ 2x
X povzetek 2x
☐ potrdilo o plačilu prijavnih pristojbin
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
☐ pooblastilo zastopniku
☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: ____
☐ potrdilo o razstavi prednostni pravici
☐ podatki o drugih prijaviteljih
X podatki o drugih izumiteljih
☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
☐

REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD REPUBLIKE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Projeto dne: <u>11. 04. 2003</u>	Odobrena odločba: <input type="checkbox"/>
Podpis: _____	Odobrena priporočeno dne: _____
Šifra: _____	Poštna številka: <u>6044</u>

Lek d.d.
Alenka Košak

Podatki o drugih izumiteljih:

Dr. Gorazd Soršak, Lackova ulica 5, 2325 Kidričevo

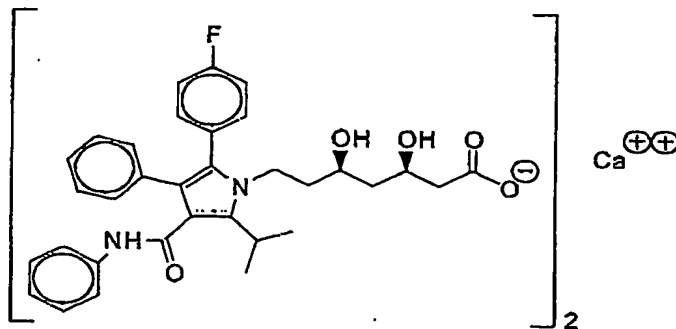
Dr. Anton Čopar, Staretov trg 1, 1275 Šmartno pri Litiji

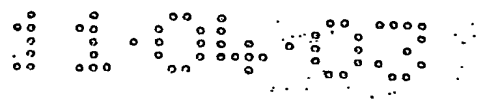
SI-1526 Ljubljana, Slovenija

Področje izuma

Stanje tehnike

Atorvastatin kalcij, substanca s kemijskim imenom hemi kalcijeva sol (R-(R*,R*))-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroksi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4((fenilamino)karbonil)-1H-pirol-1-heptanojske kisline in kemijsko formulo





je poznana kot inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A reduktaze (HMG-CoA reduktaze), to je encima, ki katalizira intracelularno sintezo holesterola. Tako so inhibitorji encima HMG-CoA reduktaze uporabni predvsem v zdravljenju hiperholesterolemije in hiperlipidemije.

Substanca atorvastatin je bila prvič opisana v ameriškem patentu US 4,681,893 z generično formulo, medtem ko je bila njena sol atorvastatin kalcij prvič opisana v ameriškem patentu US 5,273,995. Postopki za pripravo atorvastatina, njegovih soli in ključnih intermediatov so opisani v večih patentnih prijavah kot so npr. mednarodne objave WO 89/07598, WO 92/06968, WO 93/07115, WO 94/20492. Atorvastatin kot aktivna farmacevtska učinkovina navadno v obliki kalcijeve soli vstopa v farmacevtsko obliko, kot so tablete, kapsule, praški, in druge oblike oralnega vnosa zdravila.

Atorvastatin kalcij lahko obstaja v različnih kristalnih oblikah, ki so opisane v različnih patentnih prijavah, kot so npr. mednarodne objave WO 97/03958, WO 97/03959, WO 01/36384, WO 02/41834, WO 02/43732, WO 02/51804, WO 02/57229, WO 03/004470. Veliko število poznanih kristalnih oblik atorvastatin kalcija označuje dejstvo, da je substanca bolj ali manj stabilna v večih polimorfnih oblikah.

Poznano je, da se atorvastatin kalcij, pridobljen po različnih sinteznih poteh, obarja kot slabo kristalinična trdna snov, ki ima slabo definirano strukturo. Posledica tega so sorazmerno slabo ponovljivi postopki priprave končne substance glede na polimorfno obliko, kar pomeni, da so tako pripravljene farmacevtske učinkovine neprimerne za vgradnjo v farmacevtske oblike, ki zahtevajo strogo ponovljivost glede polimorfne oblike učinkovine.

Postopki priprave amorfne atorvastatin kalcija so opisani v različnih patentnih prijavah kot so WO 97/03960, WO 00/71116, WO 01/28999, WO 01/42209, WO

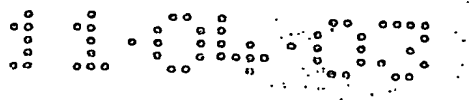
Kratek opis slik

Slika 1 prikazuje rentgenski praškovni difraktogram atorvastatin kalcija, pridobljenega po postopku opisanem v izvedbenem primeru 1.

Slika 3 prikazuje rentgenski praškovni difraktogram atorvastatin kalcija, pridobljenega po postopku opisanem v izvedbenem primeru 3.

Zaradi predhodno omenjenih prednosti amorfnega atorvastatina, kot so boljša biorazpoložljivost in boljša topnost, obstaja stalna potreba po pripravi amorfnega atorvastatin kalcija v eni stopnji brez izolacije vmesnega trdnega produkta, kar prispeva tudi bistveno k znižanju proizvodnih stroškov. Ugotovili smo, da je v tem postopku ključni faktor izbor organskega topila, ki se uporablja v stopnji tvorbe kalcijeve soli atorvastatina, torej pred samim obarjanjem le-te. Presenetljivo smo ugotovili, da je atorvastatin kalcij kljub svoji ionski naravi dobro topen v nekaterih kloriranih organskih topilih. Še posebno ugodno je dejstvo, da je v teh topilih substanca bistveno bolj topna kot v vodni raztopini. Tako se lahko v stopnji priprave kalcijeve soli atorvastatina s pomočjo anorganskega vira kalcijevih ionov uporabi dvofazni sistem klorirano organsko topilo/voda, ne da bi prišlo do obarjanja manj topnih spojin, kot so kalcijeve anorganske soli ter natrijeve soli atorvastatina, ki je prisotna po naalkaljenju reakcijske zmesi z natrijevim hidroksidom.

Za pripravo kalcijeve soli atorvastatina se lahko uporabljajo različni kalcijevi viri. Prednost navedenega izuma je v uporabi kalcijevega acetata ali kalcijevega klorida, kajti pri uporabi drugih kalcijevih virov kot je npr. kalcijev hidroksid, je potrebno pred obarjanjem iz organskega topila zmes filtrirati, ker je kalcijev hidroksid slabše topen v kloriranih organskih topilih v primerjavi s kalcijevim acetatom. Dodatna pomanjkljivost prisotnosti kalcijevega hidroksida v reakcijski zmesi skupaj s kloriranim organskim topilom je pojav motnosti reakcijske zmesi,



kar slabo vpliva na pridobivanje željenega amorfne atorvastatina in tudi na količino nečistoč, ki so prisotne v končnem produktu. Produkt bi v tem primeru bilo za uporabo v farmacevtski formulaciji potrebno dodatno čistiti.

Osnovni namen izuma je torej pripraviti amorfno obliko atorvastatin kalcija brez vmesne izolacije oz. obarjanja kristalnega ali nedefinirane mešanice kristalnega in amorfne atorvastatin kalcija. Ta cilj se doseže tako, da tvorba kalcijeve soli atorvastatina poteka v topilu, ki je kloriran ogljikovodik, vir kalcijevih ionov pa sta kalcijev acetat oz. kalcijev klorid. V tej stopnji ne pride do obarjanja kalcijeve ali katerekoli druge soli atorvastatina. Kot klorirano organsko topilo se lahko uporabljajo kloroform, diklorometan, trikloroetan ali tetrakloroetan v količinah, ki zagotavljajo popolno topnost vseh komponent do zadnje stopnje sinteze, ko se atorvastatin kalcijeva sol izobori z dodatkom topila, v katerem je produkt težko topen oz. netopen.

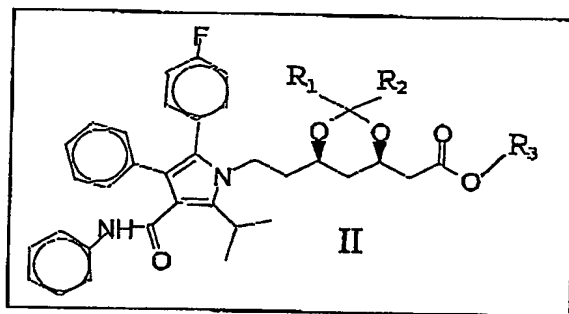
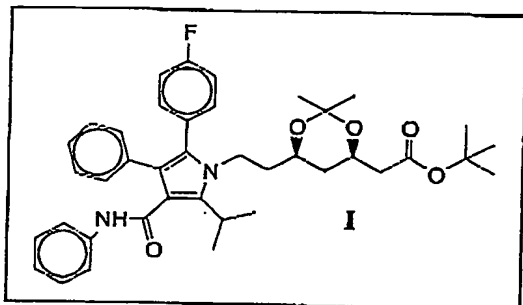
Nadaljni predmet izuma je priprava amorfne oblike atorvastatin kalcija po postopku, ki vključuje naslednje stopnje:

- a) Priprava nevtralne reakcijske zmesi, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina, raztopljeno v zmesi nehidroksilno topilo, kot je npr. tetrahidrofuran, in voda v razmerju 8:1. Dobljena reakcijska zmes ima pH v območju med 6,5 in 8,0.
- b) Dobljeni raztopini se doda enkratni do petkratni volumen kloriranega organskega topila glede na obstoječi volumen, izbranega iz skupine, ki obsega diklorometan, tetrakloroetan, kloroform, prednostno kloroform in 0,5kratni do dvakratni volumen nasičene vodne raztopine natrijevega klorida glede na obstoječi volumen.
- c) K reakcijski zmesi predhodno pripravljene natrijeve soli atorvastatina se doda ekvivalentna ali prebitna količina vira kalcijevih ionov. Kot vir kalcijevih ionov se lahko uporabi vodna raztopina kalcijevega acetata ali kalcijevega klorida, prednostno kalcijevega acetata. V raztopini se tvori produkt atorvastatin kalcijeva sol.

d) Izolacija atorvastatin kalcijeve soli poteka po doslej znanih in opisanih postopkih.

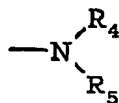
Predmet izuma je tudi priprava amorfne oblike atorvastatin kalcija iz spojine s formulo I ali II brez vmesne izolacije kristalnega ali nedefinirane mešanice kristalnega in amornega atorvastatin kalcija. Prednost postopka je v tem, da zagotavlja farmacevtsko kvaliteto končnega produkta brez posebnega dodatnega čiščenja dobljene substance.

Po postopku, ki je predmet tega izuma, se raztopi spojina s formulo I ali II



kjer sta R_1 in R_2 lahko neodvisno vodik, alkil z enim do tremi ogljikovimi atomi, fenil, ali pa R_1 in R_2 skupaj tvorita $(-CH_2)_n-$, pri čemer je lahko n 4 ali 5. V kolikor sta R_1 in R_2 oba metil potem R_3 ne predstavlja tert-butila,

R_3 je lahko alkil z enim do osmimi ogljikovimi atomi ali tri do šest členska cikoalkilna skupina. R_3 lahko predstavlja tert-butil, tert-amil ali α,α -dimetilbenzil. Skupino $O-R_3$ lahko zamenja tudi skupina s formulo:



R_4 in R_5 lahko neodvisno predstavljata

- alkil z enim do desetimi ogljikovimi atomi
- ciklopropil

- ciklobutil
- ciklopentil
- cikloheksil
- benzil ali fenil
- oziroma

oziroma lahko skupaj tvorita

- $-(CH_2)_4-$
- $-(CH_2)_5-$
- $-(CH(R_5)-CH_2)_3-$
- $-(CH(R_6)-CH_2)_4-$
- $-(CH(R_6)-(CH_2)_2-CH(R_6))-$
- $-(CH(R_6)-(CH_2)_3-CH(R_6))-$
- $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$
- $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH_2-$
- $-CH(R_6)-CH_2-O-CH_2-CH_2(R_6)-$

pri čemer predstavlja R_6 alkil z enim do štirimi ogljikovimi atomi pri čemer R_4 in R_5 ne smeta biti oba metil;

v nehidroksilnem topilu, kot je npr. tetrahidrofuran.

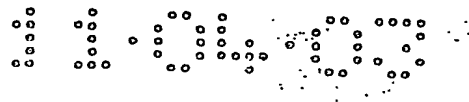
Dobljena raztopina se nakisa ter meša pri temperaturi med 5 in 40°C, prednostno pri sobni temperaturi, toliko časa, da s tenkoplastno kromatografijo ni več možno detektirati izhodne spojine s formulo I ali II. Nato se v raztopino dodaja baza, kot je npr. NaOH, dokler pH raztopine ni med 8,0 in 14,0, prednostno med 9,0 in 12,0. Dobljena raztopina se meša pri temperaturi med 5 in 40°C, prednostno pri sobni temperaturi. Reakcijski zmesi se previdno med močnim mešanjem dodaja kislina do pH v območju med 6,5 in 8,0, prednostno 7,8. Nastala reakcijska zmes vsebuje natrijevo sol atorvastatina.

Dobljeni raztopini se doda glede na njen obstoječi volumen enkratni do petkratni volumen kloriranega organskega topila, izbranega iz skupine, ki obsega diklorometan, trikloroetan, tetrakloretan, kloroform, prednostno kloroform in 0,5kratni do dvakratni volumen nasičene vodne raztopine natrijevega klorida glede na obstoječi volumen.

K reakcijski zmesi se doda ekvivalentna količina kalcijevih ionov oz. njihov prebitek. Kot vir kalcijevih ionov se lahko uporabi vodna raztopina kalcijevega acetata ali kalcijevega klorida, prednostno kalcijevega acetata. Organski fazi dobljenega dvofaznega sistema se doda sušilno sredstvo, kot je npr. magnezijev sulfat, ki se kasneje odstrani s filtracijo. Reakcijska zmes se nato koncentrira do mejne točke, ko je koncentrat še popolnoma bister, med tem procesom pa mora biti raztopina vedno popolnoma bistra.

Dobljenemu koncentratu se opsijsko dolije njegovemu obstoječemu volumnu dvakratni do šestkratni volumen topila, prednostno trikratni volumen topila, v katerem je atorvastatin dobro topen, t.j. npr. metanol, etanol ali propanol in ki se meša z uporabljenim kloriranim organskim topilom in tudi topilom, ki se v naslednji stopnji uporablja za obarjanje atorvastatin kalcija. Reakcijska zmes se nato koncentrira do mejne točke, ko je koncentrat še popolnoma bister, med tem procesom pa mora biti raztopina vedno popolnoma bistra.

Nato se doda 0,4kratni do 0,8kratni volumen topila glede na obstoječi volumen raztopine, prednostno 0,4kratni volumen topila, v katerem atorvastatin kalcij ni topen oz. je slabo topen. Kot topilo se lahko uporabi eter, prednostno diizopropil eter. Tako pripravljeno reakcijsko zmes med intenzivnim mešanjem zlijemo v štirikratni do osemkratni volumen istega topila glede na obstoječi volumen, prednostno petkratni volumen istega topila. Reakcijska zmes se meša na temperaturi od 10 do 30 °C, prednostno na sobni temperaturi. V tej stopnji izpade oborina končnega produkta – amorfna atorvastatin kalcijeva sol. Po odstranitvi



topila s filtriranjem in obdelavo produkta se atorvastatin kalcijeva sol posuši v vakuumu pri temperaturi od 35 do 45 °C.

Nadaljni predmet izuma je farmacevtska sestava in oblika, ki vsebuje amorfen atorvastatin kalcij, pridobljen po predmetnem izumu ter farmacevtsko sprejemljive dodatke. Prednost atorvastatin kalcija, pridobljenega po predmetnem izumu je v tem, da aktivne substance pred uporabo v farmacevtski industriji ni potrebno dodatno čistiti. Farmacevtska oblika je lahko v obliki tablet, kapsul, praškov, vrečkah, sirupov ali suspenzije za oralno, parenteralno, rektalno, transdermalno ali nazalno uporabo. Farmacevtska oblika se lahko pripravi po konvencionalnih postopkih, ki so poznani v stanju tehnike.

Izum pojasnjujejo, vendar nikakor ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri

Primer 1

4,37 g tert-butil (6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirol-1-il]-etil}-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acetata topimo v 35 ml tetrahidrofurana, dodamo 5 ml 10% klorovodikove kisline in raztopino mešamo pri sobni temperaturi 15 ur. Dodamo 1,2 g trdnega natrijevega hidroksida in mešamo nadaljne 3 ure. Reakcijski zmesi naravnamo pH na 7,8 s 5N raztopino klorovodikove kisline pri sobni temperaturi. Dobljeni raztopini dodamo 50 ml kloroforma in 25 ml nasičene raztopine natrijevega klorida.

K tej raztopini dodamo med intenzivnim mešanjem raztopino 0,76g $\text{Ca}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ v 10 ml vode. Dobljeni dvofazni sistem mešamo 30 minut pri 30°C in ločimo plasti. Organsko fazo sušimo z magnezijevim sulfatom in skoncentriramo. Bistremu koncentratu dodamo metanol in zmes ponovno koncentriramo.

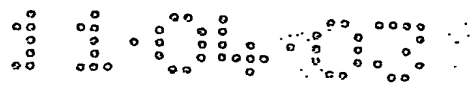
Dobimo 3,74 g amorfne kalcijeve soli atorvastatina.

4,37 g tert-butil (6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirol-1-il]-etil}-2,2-dimetil-[1,3]dioksan-4-il)-acetata raztopimo v 35 ml tetrahidrofurana, dodamo 5 ml 10% klorovodikove kisline in raztopino mešamo pri sobni temperaturi 15 ur. Dodamo 1.2 g trdnega natrijevega hidroksida in mešamo nadaljnje 3 ure. Reakcijski zmesi naravnamo pH na 7,8 s 5 N klorovodikove kisline pri sobni temperaturi. Dobljeni raztopini dodamo 100 ml diklorometana in 25 ml nasičene raztopine natrijevega klorida.

K tej raztopini dodamo med intenzivnim mešanjem raztopino 0,76 g Ca (OAc)₂ · H₂O v 10 ml vode. Dobljeni dvofazni sistem mešamo 1 uro pri 30° in ločimo plasti. Organsko fazo sušimo z magnezijevim sulfatom in skoncentriramo.

Bistremu koncentratu dodamo 5 ml diizopropil etra. Dobljeno raztopino dodajamo med intenzivnim mešanjem v 100 ml diizopropil etra. Mešamo 1 uro ter filtriramo, digeriramo s 50 ml etra in izpadlo oborino spiramo s trikrat po 10 ml etra. Sušimo v vakuumu cca 1 mbar pri 45 °C preko noči.

Dobimo 3,09 g amorfne kalcijeve soli atorvastatina.



Primer 3

4,37 g tert-butil (6-{2-[2-(4-fluorofenil)-5-izopropil-3-fenil-4-fenilkarbamoilpirol-1-il]-etil}-2,2-dimetil-[1,3]dioksan-4-il)-acetata raztopimo v 35 ml tetrahidrofurana, dodamo 5 ml 10% klorovodikove kisline in raztopino mešamo pri sobni temperaturi 15 ur. Dodamo 1.2 g trdnega natrijevega hidroksida in mešamo nadaljnje 3 ure. Reakcijski zmesi naravnamo pH na 7,8 s 5 N klorovodikove kisline pri sobni temperaturi. Dobljeni raztopini dodamo 50 ml kloroforma in 25 ml nasičene raztopine natrijevega klorida.

K tej raztopini dodamo med intenzivnim mešanjem raztopino 0,632 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ v 10 ml vode. Dobljeni dvofazni sistem mešamo 30 min. pri 30° in ločimo plasti. Organsko fazo sušimo z magnezijevim sulfatom in skoncentriramo.

Blistremu koncentratu dodamo 5 ml diizopropil etra. Dobljeno raztopino dodajamo med intenzivnim mešanjem v 100 ml diizopropil etra. Mešamo 1 uro ter filtriramo, digeriramo s 50 ml etra in izpadlo oborino spiramo s trikrat po 10 ml etra. Sušimo v vakuumu cca 1 mbar pri 45 °C čez noč.

Dobimo 3,65 g amorfne kalcijeve soli atorvastatina.

Dobljeni vzorci amorfne atorvastatin kalcijeve soli so bili analizirani z rentgensko praškovno analizo in imajo rentgenske praškovne difraktograme, ki so prikazani na slikah:

Slika 1 - izvedbeni primer 1,

Slika 2 – izvedbeni primer 2,

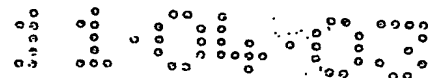
Slika 3 – izvedbeni primer 3.

Praškovni difraktogrami vzorcev so bili posneti na rentgenskem praškovnem difraktometru Philips PW1710 (refleksijska geometrija). Uporabljen je bil standardni nosilec vzorcev. Vzorci so bili shranjeni, postavljeni v nosilec in snemani pri sobni temperaturi. Aplikirana je bila CuK α radiacija (30 mA, 40 kV, $\lambda \approx 1,5406 \text{ \AA}$) v kotnem območju 2 do 37° 2 θ , s korakom 0,04° in integracijskim časom 1s za vsak korak. Variabilne reže so bile nastavljene na 6 mm osvetlitve vzorca, sprejemna reža pa je bila široka 0,4 mm.

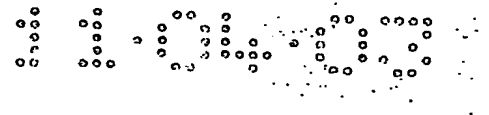
PATENTNI ZAHTEVKI

1. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija, ki obsega pripravo kalcijeve soli atorvastatina v topilu, ki je klorirano organsko topilo, vir kalcijevih ionov pa je izbran iz skupine, ki obsega kalcijev acetat in kalcijev klorid.
2. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 1, označen s tem, da je klorirano organsko topilo izbrano iz skupine, ki obsega kloroform, trikloroetan, diklorometan in tetrakloroetan.
3. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 2, označen s tem, da je klorirano organsko topilo kloroform.
4. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 2, označen s tem, da je klorirano organsko topilo diklorometan.
5. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija, ki obsega:
 - a) pripravo nevtralne reakcijske zmesi, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina,
 - b) dodajanje kloriranega organskega topila, izbranega iz skupine, ki obsega diklorometan, trikloroetan, tetrakloroetan in kloroform,
 - c) dodajanje ekvivalentne ali prebitne količine vira kalcijevih ionov, izbranega iz skupine, ki obsega kalcijev acetat in kalcijev klorid,
 - d) izolacijo atorvastatin kalcija.
6. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 5, označen s tem, da ima nevtralna reakcijska zmes, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina, pH med 6,5 in 8,0.
7. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija, ki obsega:
 - a) raztapljanje spojine s formulo I ali II

8. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, označen s tem, da je nehidroksilno topilo tetrahidrofuran.
9. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, označen s tem, da ima nevtralna reakcijska zmes, ki vsebuje natrijevo sol atorvastatina, pH med 6,5 in 8,0.
10. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, označen s tem, da je klorirano organsko topilo izbrano iz skupine, ki obsega kloroform, trikloroetan, diklorometan in tetrakloroetan.
11. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 10, označen s tem, da je klorirano organsko topilo kloroform.
12. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 10, označen s tem, da je klorirano organsko topilo diklorometan.
13. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, označen s tem, da se klorirano organsko topilo doda v količini od enkrat do petkrat glede na obstoječi volumen raztopine.
14. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, označen s tem, da se hkrati z dodatkom kloriranega organskega topila doda tudi 0,5kratna do dvakratna količina nasičene vodne raztopine natrijevega klorida glede na obstoječi volumen raztopine.
15. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, označen s tem, da izolacija atorvastatin kalcija obsega dodatek topila, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen.



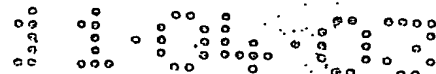
16. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 15, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen, eter.
17. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 16, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen, diizopropil eter.
18. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 7, označen s tem, da izolacija atorvastatin kalcija obsega:
 - a) dodatek topila, v katerem je atorvastatin kalcij dobro topen,
 - b) dobljena zmes se skoncentrira,
 - c) dodatek topila, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen.
19. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 18, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij dobro topen, izbrano iz skupine, ki obsega metanol, etanol in propanol.
20. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 19, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij dobro topen, metanol.
21. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 18, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen, eter.
22. Postopek priprave amorfnega atorvastatin kalcija po zahtevku 21, označen s tem, da je topilo, v katerem je atorvastatin kalcij slabo topen, diizopropil eter.
23. Uporaba amorfnega atorvastatin kalcija, pripravljenega po kateremkoli predhodnem zahtevku od 1 do 22, za pripravo zdravila za zdravljenje bolezni izbranih iz skupine, ki jo sestavljajo dislipidemija, hiperlipidemija, hiperholesterolemija, ateroskleroza, arterioskleroza, kardiovaskularne bolezni, - koronarne arterijske bolezni, koronarne srčne bolezni, motnja krvnega obtoka,



vnetne bolezni, bolezni kosti, motnje procesiranja proteina amiloidnega beta prekursorja kot Alzheimerjeva bolezen ali Downov sindrom.

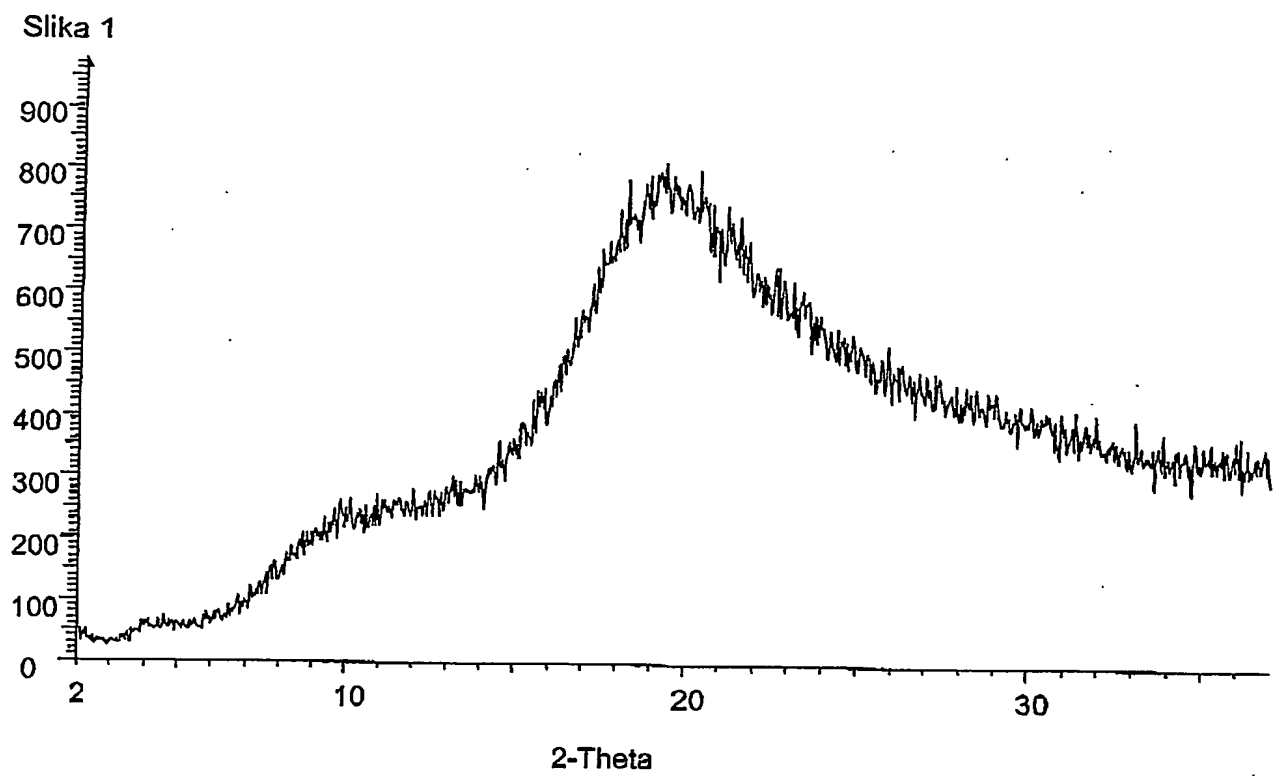
24. Farmacevtska oblika, ki vsebuje amorfen atorvastatin kalcij, pripravljen po zahtevkih od 1 do 22 in farmacevtsko sprejemljive dodatke.

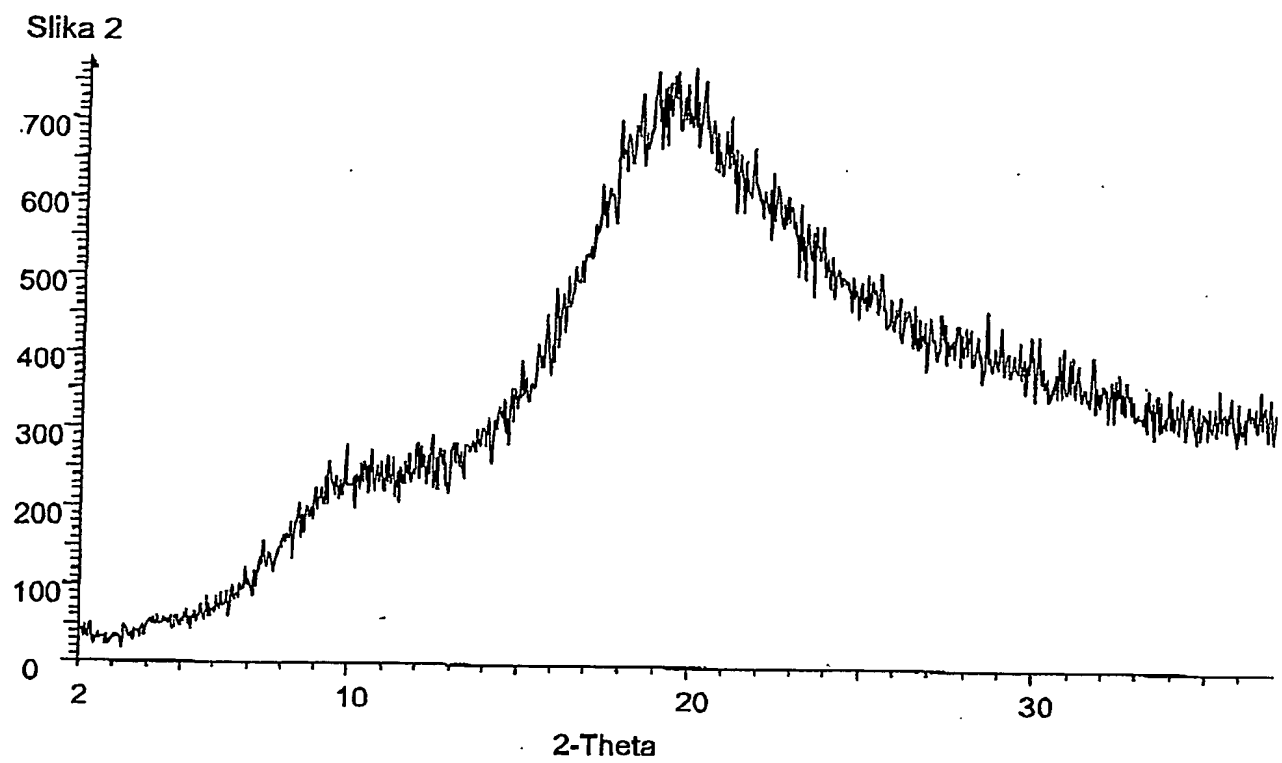
25. Postopek zdravljenja bolezni, izbrane iz skupine, ki jo sestavljajo dislipidemija, hiperlipidemija, hiperholesterolemija, ateroskleroza, arterioskleroza, kardiovaskularne bolezni, koronarne arterijske bolezni, koronarne srčne bolezni, motnja krvnega obtoka, vnetne bolezni, bolezni kosti, motnje procesiranja proteina amiloidnega beta prekursorja kot Alzheimerjeva bolezen ali Downov sindrom, z uporabo farmacevtske oblike po zahtevku 24.

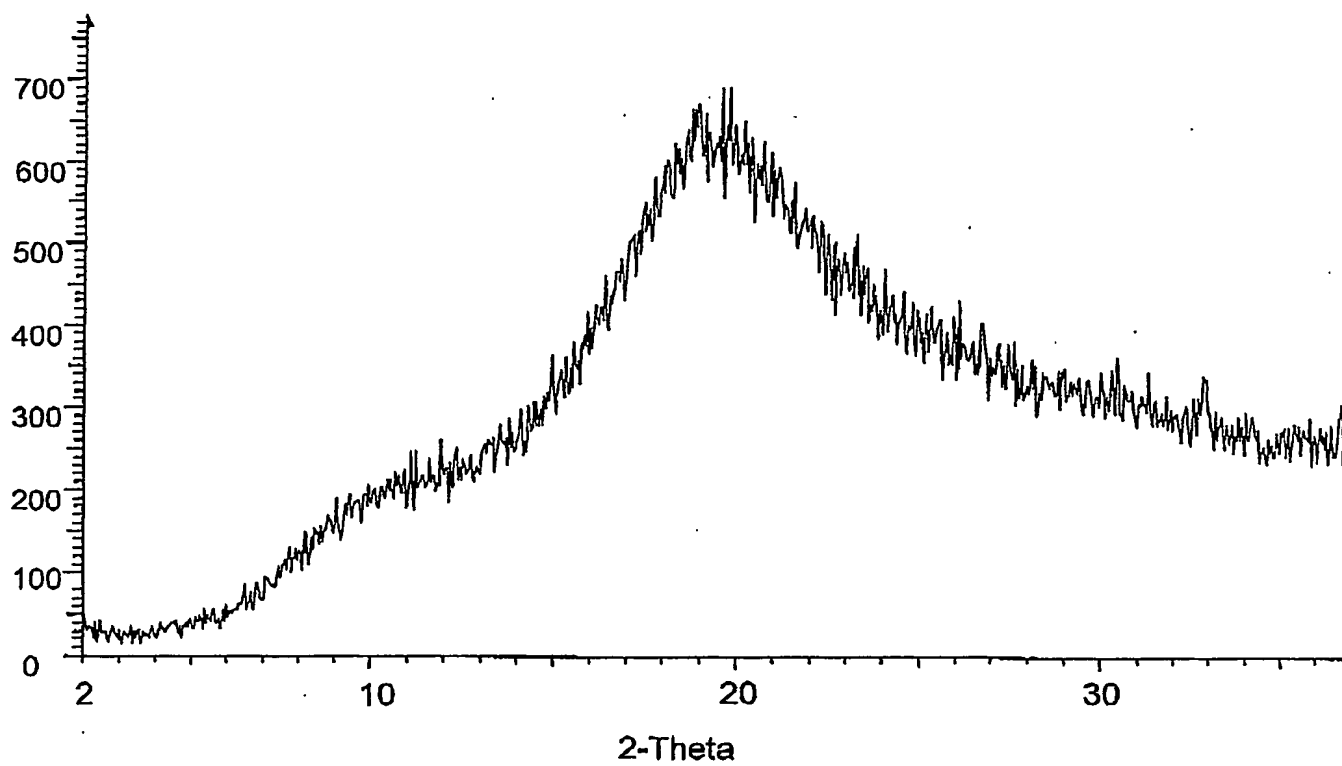


POVZETEK

Pričujoči izum se nanaša na postopek priprave amornega atorvastatin kalcija brez vmesne izolacije kristalnega ali nedefinirane mešanice kristalnega in amornega atorvastatin kalcija. Tvorba kalcijeve soli atorvastatina poteka v kloriranem organskem topilu, vir kalcijevih ionov pa sta lahko kalcijev acetat ali kalcijev klorid.







This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**